



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0034190  
(43) 공개일자 2008년04월18일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.<br/><i>C07D 309/30</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7005349</p> <p>(22) 출원일자 2008년03월04일<br/>심사청구일자 2008년03월04일<br/>번역문제출일자 2008년03월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/035824<br/>국제출원일자 2006년09월13일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/100351<br/>국제공개일자 2007년09월07일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>60/717,006 2005년09월13일 미국(US)<br/>60/742,541 2005년12월06일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>테바 기오기스제르가르 자르트뢰렌 뮌헨 베르스<br/>베니타르사사그<br/>헝가리 에이치-4042 테브레센 팔라기 13</p> <p>(72) 발명자<br/>코로디 페렝<br/>헝가리 에이치-4028 테브레센 하드하지 유티 147</p> <p>(74) 대리인<br/>김성기, 김진희</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 48 항

**(54) 심바스타틴 제조 방법 및 이의 중간체**

**(57) 요약**

본 발명은 심바스타틴을 제조하는 신규 방법 및 이 방법의 중간체에 관한 것이다. 바람직한 구체에는 로바스타틴 아미드, 보호된 로바스타틴 아미드 유도체, 심바스타틴 디히드록시산 아미드 유도체, 알칼리염, 심바스타틴 디히드록시산, 심바스타틴 암모늄염 및 심바스타틴의 제조를 포함한다.

**특허청구의 범위**

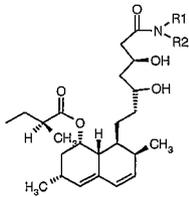
**청구항 1**

하기 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 제조하는 방법으로서,

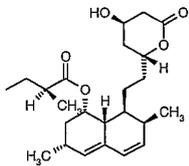
- (a) (i) 하기 화학식 II의 로바스타틴,
- (ii) 하기 화학식 VII의 로바스타틴 산,
- (iii) 화학식 II의 로바스타틴의 염,
- (iv) 화학식 VII의 로바스타틴 산의 염, 및
- (v) 이의 혼합물

로 이루어진 군으로부터 선택되는 로바스타틴 화합물을 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민과 반응시켜 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 형성하는 단계를 포함하며; 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민 대 로바스타틴 화합물의 몰 비가 약 1.5 이하인 방법:

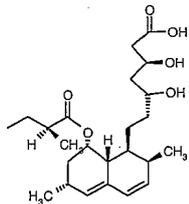
화학식 III



화학식 II



화학식 VII



(식 중,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 수소, 직쇄 또는 분지쇄  $\text{C}_{2-8}$  알킬, 아릴, 아릴알킬 및  $\text{C}_{3-8}$  시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 헤테로원자를 임의로 함유하는 고리를 함께 형성함).

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 반응 단계는 약  $60^\circ\text{C}$ ~약  $120^\circ\text{C}$ 의 온도에서 약 3 시간~약 5 시간 동안 로바스타틴 화합물과 아민을 반응시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민은 n-부틸아민, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 모폴린, 벤질아

민 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민은 시클로헥실아민, 벤질아민 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 1.2 이하인 방법.

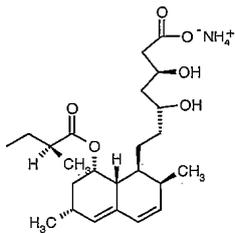
**청구항 6**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 1~약 1.2인 방법.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 로바스타틴 화합물은 하기 화학식 VIII의 암모늄염인 방법.

화학식 VIII

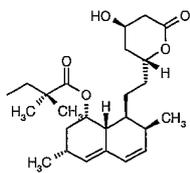


**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 III의 로바스타틴 아미드를 하기 화학식 I의 심바스타틴으로 전환하는 단계를 더 포함하는 방법.

화학식 I

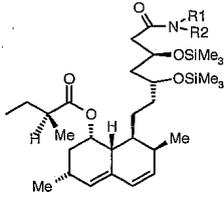


**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

실릴화 촉매의 존재하에서 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 헥사메틸디실라잔(HMDS)과 반응시켜 하기 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체를 형성하는 단계를 더 포함하는 방법:

화학식 IV



(식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 제1항에서 정의한 바와 같음).

**청구항 10**

제9항에 있어서, 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 실릴화 촉매 및 HMDS와 직접 배합하는 방법.

**청구항 11**

제9항 또는 제10항에 있어서, 로바스타틴 화합물과 아민의 반응은 약 60℃~약 120℃에서 약 3 시간~약 5 시간 동안 수행하고, 로바스타틴 아미드와 HMDS의 반응은 약 0℃~약 40℃에서 약 0.5 시간~약 10 시간 동안 수행하는 것인 방법.

**청구항 12**

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 실릴화 촉매 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 0.0001~약 0.05인 방법.

**청구항 13**

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 실릴화 촉매는 실릴할라이드이고, 실릴할라이드 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 0.02인 방법.

**청구항 14**

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 실릴화 촉매는 요오드이고, 요오드 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 0.004인 방법.

**청구항 15**

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, HMDS 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 1~약 1.7인 방법.

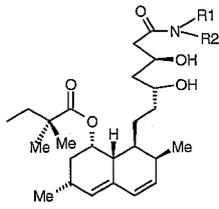
**청구항 16**

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

- (e) 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체를 비양성자성 유기 용매와 배합하여 제4 반응 혼합물을 얻는 단계;
- (f) 상기 제4 반응 혼합물을 약 -10℃~약 -80℃의 온도에서 강염기와 배합하여 제5 반응 혼합물을 얻는 단계;
- (g) 상기 제5 반응 혼합물을 약 0℃~약 -40℃의 온도에서 약 1 시간 이상의 시간 동안 유지하여 제6 반응 혼합물을 얻는 단계;
- (h) 상기 제6 반응 혼합물을 약 0℃~약 -60℃의 온도에서 메틸화제와 배합하여 제7 반응 혼합물을 얻는 단계;
- (i) 상기 제7 반응 혼합물을 약 -20℃~약 -40℃의 온도에서 약 0.5 시간 이상의 시간 동안 유지하여 제8 반응 혼합물을 얻는 단계;
- (j) 상기 제8 반응 혼합물을 약 0℃~약 -20℃의 온도에서 퀸칭하는 단계; 및 경우에 따라,
- (k) 하기 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아미드 유도체를 회수하는 단계

를 포함하는 방법:

화학식 V



(식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 제1항에서 정의한 바와 같음).

**청구항 17**

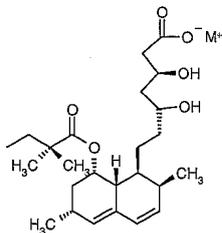
제16항에 있어서,

(l) 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체, 수산화성 유기 용매 및 알칼리 염기의 수용액을 배합하여 제9 반응 혼합물을 얻는 단계; 및

(m) 상기 제9 반응 혼합물을 약 50℃~약 100℃의 온도에서 약 2 시간 이상의 시간 동안 유지하여 하기 화학식 IX의 알칼리염을 얻는 단계

를 더 포함하는 방법:

화학식 IX



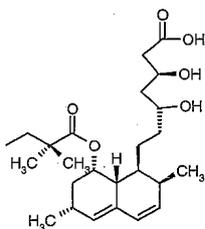
(식 중, M은 알칼리 금속 원자임).

**청구항 18**

제17항에 있어서,

(n) 화학식 IX의 알칼리염을 하기 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산으로 전환하는 단계를 더 포함하는 방법.

화학식 X



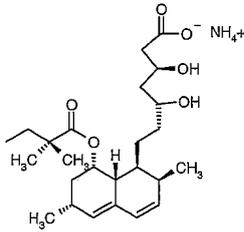
**청구항 19**

제18항에 있어서,

(o) 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산을 하기 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염으로 전환하는 단계; 및

(p) 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염을 회수하는 단계를 더 포함하는 방법.

화학식 VI



**청구항 20**

제19항에 있어서,

(q) 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염을 화학식 I의 심바스타틴으로 전환하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 21**

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 로바스타틴 화합물과 아민의 반응은 약 3 시간~약 5 시간 동안 수행하고, 로바스타틴 아미드와 HMDS의 반응은 약 0.5 시간~약 10 시간 동안 수행하고, 단계 (g)의 시간은 약 1 시간~약 5 시간이고, 단계 (i)의 시간은 약 0.5 시간~약 3 시간이고, 단계 (m)의 시간은 약 2 시간~약 8 시간인 방법.

**청구항 22**

화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체를 제조하는 방법으로서,

(a) 화학식 III의 로바스타틴 아미드, 실릴화 촉매 및 헥사메틸디실라잔 (HMDS)을 배합하여 제1 반응 혼합물을 얻는 단계; 및

(b) 상기 제1 반응 혼합물을, 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 실질적으로 모두 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체로 전환하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 유지하는 단계

를 포함하는 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 상기 시간은 약 0.5 시간~약 10 시간이고, 상기 온도는 약 0℃~약 40℃인 방법.

**청구항 24**

제22항 또는 제23항에 있어서, 실릴화 촉매는 실릴할라이드, 분자 할로젠, 무기 염, 유기 염, 전이 금속 포스폰산 유도체, 사카린 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 25**

제22항 또는 제23항에 있어서, 실릴화 촉매는 실릴할라이드, 분자 할로젠, 사카린 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 26**

제22항 또는 제23항에 있어서, 실릴화 촉매는 요오드화트리메틸실릴, 요오드 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 27**

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 실릴화 촉매 대 화학식 III의 로바스타틴 아미드의 몰 비는 약

0.0001~약 0.06인 방법.

**청구항 28**

제22항 또는 제23항에 있어서, 실릴화 촉매는 실릴할라이드이고, 실릴할라이드 대 화학식 III의 로바스타틴 아미드의 몰 비는 약 0.02~약 0.025인 방법.

**청구항 29**

제22항 또는 제23항에 있어서, 실릴화 촉매는 요오드이고, 요오드 대 화학식 III의 로바스타틴 아미드의 몰 비는 약 0.004~약 0.005인 방법.

**청구항 30**

제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, HMDS 대 화학식 III의 로바스타틴 아미드의 몰 비는 약 1~약 2인 방법.

**청구항 31**

제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

(c) 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체를 화학식 I의 심바스타틴으로 전환하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 32**

화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아미드 유도체를 제조하는 방법으로서,

(a) 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체, 비양성자성 유기 용매, 아민 유도체를 배합하여 제3 반응 혼합물을 얻는 단계;

(b) 상기 제3 반응 혼합물과, 알킬 리튬, 알칼리 수소화물 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 약 -10℃~약 -80℃의 온도에서 배합하여 제4 반응 혼합물을 얻는 단계;

(c) 상기 제4 반응 혼합물을 약 0℃~약 -40℃의 온도에서 약 1 시간 이상의 시간 동안 유지하여 제5 반응 혼합물을 얻는 단계;

(d) 상기 제5 반응 혼합물을 약 0℃~약 -60℃의 온도에서 메틸화제와 배합하여 제6 반응 혼합물을 얻는 단계;

(e) 상기 제6 반응 혼합물을 약 -20℃~약 -40℃의 온도에서 약 0.5 시간 이상의 시간 동안 유지하여 제7 반응 혼합물을 얻는 단계; 및

(f) 상기 제7 반응 혼합물을 약 0℃~약 -20℃의 온도에서 켄칭하여 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아미드 유도체를 얻는 단계

를 포함하는 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서,

(g) 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아미드 유도체를 회수하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 34**

제32항 또는 제33항에 있어서, 상기 메틸화제는 메틸 할라이드 및 메틸 설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 35**

제32항 또는 제33항에 있어서, 상기 메틸화제는 요오드화메틸인 방법.

**청구항 36**

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 제7 반응 혼합물을 켄칭하는 단계는 물의 사용을 포함하는 것인 방법.

**청구항 37**

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체를 화학식 I의 심바스타틴으로 전환하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 38**

제32항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

(aa) 화학식 III의 로바스타틴 아마이드, 실릴화 촉매 및 헥사메틸디실라잔(HMDS)을 배합하여 제1 반응 혼합물을 얻는 단계; 및

(bb) 상기 제1 반응 혼합물을, 화학식 III의 로바스타틴 아마이드를 실질적으로 모두 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체로 전환하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 유지함으로써 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체를 포함하는 제2 반응 혼합물을 얻는 단계

를 포함하는 공정에 의해 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체를 제조하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 단계 (bb)의 시간은 약 0.5 시간~약 10 시간이고, 단계 (c)의 시간은 약 1 시간~약 5 시간이고, 단계 (e)의 시간은 약 0.5 시간~약 3 시간이고, 단계 (bb)의 온도는 약 0°C~약 40°C인 방법.

**청구항 40**

제38항 또는 제39항에 있어서, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체를 포함하는 제2 반응 혼합물을 비양성자성 유기 용매 및 아민 유도체와 직접 배합하는 방법.

**청구항 41**

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

(h) 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체, 수산화성 유기 용매 및 알칼리 염기의 수용액을 배합하여 제8 반응 혼합물을 얻는 단계;

(i) 상기 제8 반응 혼합물을 약 50°C~약 100°C의 온도에서 약 2 시간 이상의 시간 동안 유지하여 화학식 IX의 알칼리염을 얻는 단계;

(j) 화학식 IX의 알칼리염을 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산으로 전환하는 단계; 및

(k) 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산을 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염으로 전환하는 단계

를 더 포함하는 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서,

(l) 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염을 회수하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 43**

제41항 또는 제42항에 있어서, 단계 (i)의 시간은 약 2 시간~약 8 시간인 방법.

**청구항 44**

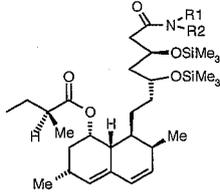
제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알칼리 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이의 혼합물로

이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 45**

하기 화학식 IV-a의 화합물:

화학식 IV-a



(식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나는 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나는 벤질 라디칼 및 시클로헥실 라디칼로 이루어진 군 으로부터 선택됨).

**청구항 46**

제45항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나는 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나는 벤질 라디칼인 화학식 IV-a의 화합물.

**청구항 47**

제45항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나는 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나는 시클로헥실 라디칼인 화학식 IV-a의 화합 물.

**청구항 48**

화학식 I의 심바스타틴을 제조하는 방법으로서,

- (a) 화학식 IV-a의 화합물을 제조하는 단계; 및
  - (b) 화학식 IV-a의 화합물을 화학식 I의 심바스타틴으로 전환하는 단계
- 를 포함하는 방법.

**명세서**

**기술분야**

<1> **관련 출원**

<2> 본 출원은 미국 가출원 일련번호 제60/717,006호(2005년 9월 13일 출원) 및 제60/742,541호(2005년 12월 6일 출원)의 우선권을 주장하며, 전술한 출원들은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.

<3> **기술 분야**

<4> 본 발명은 심바스타틴의 제조 방법 및 이 방법의 중간체에 관한 것이다.

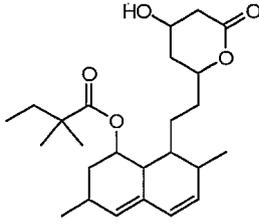
**배경 기술**

<5> 상표명 ZOCOR<sup>®</sup>(Merck & Co.)으로 시판되는 심바스타틴은 지질강하제이다. 경구 섭취 후, 불활성 락톤인 심바스타틴은 상응하는 3,5-디히드록시산 형태로 가수분해되고, 이것은 그 다음 효소 3-히드록시-3-메틸글루타릴-조효 소 A(HMG-CoA) 환원효소를 억제하는 것으로 생각된다. 이 효소는 콜레스테롤의 생합성에서 초기의 속도 제한 단 계인, HMG-CoA의 메발로네이트로의 전환을 촉진하는 것으로 생각된다.

<6> 심바스타틴은 또한 부탄산, 2,2-디메틸-1,2,3,7,8,8a-헥사히드로-3,7-디메틸-8-[2-(테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일)-에틸]-1-나프탈레닐 에스테르, [1S-[1α,3α,7β,8β(2S\*,4S\*),-8αβ]]로서 알려져 있다.

심바스타틴(m.w. 418.57)은 하기 화학식 I에 표현된 구조를 가진다.

<7> 화학식 I

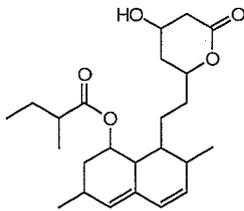


심바스타틴

<8>

<9> 심바스타틴은 "메틸화" 방법에 의해 하기 화학식 II에 나타난 발효 생성물 로바스타틴으로부터 합성적으로 제조될 수 있다.

<10> 화학식 II



로바스타틴

<11>

<12> 예를 들어, 미국 특허 제4,582,915호는 먼저 로바스타틴을 디히드록시카르복실레이트의 알칼리 금속염, 바람직하게는 칼륨염으로 전환하고, 그 다음 2-메틸부티릴옥시기를 C2-위치에서 메틸화함으로써 심바스타틴을 제조하는 방법을 기술하고 있다.

<13> 3,5-디히드록시헵탄산 부분의  $\alpha$ -양성자의 산도는 로바스타틴 히드록시산 아마이드의 형성에 의해 감소할 수 있다. 이 디히드록시 아마이드 유도체는 미국 특허 제5,763,646호에 개시된 바와 같이 추가 보호단계 없이 메틸화되거나, 또는 (1) 미국 특허 제4,820,850호에 개시된 바와 같이 tert-부틸디메틸실릴화; (2) 미국 특허 제5,393,893호에 개시된 바와 같이 페닐붕소산 유도체의 형성; (3) 미국 특허 제6,100,407호에 개시된 바와 같이 아세트나이드의 형성; 또는 (4) 미국 특허 제6,472,542호에 개시된 바와 같이 헥사메틸디실라잔(HMDS)을 사용한 보호단계에 의해 1,3-디올 부분을 보호한 후 메틸화될 수 있다.

<14> 하지만, 상기 방법들은 몇몇 단점들을 안고 있다. 따라서, 심바스타틴 제조 방법이 지속적으로 요구되고 있다.

**발명의 상세한 설명**

<15> **발명의 개요**

<16> 일 측면에서, 본 발명은 심바스타틴의 제조 방법 및 심바스타틴 제조에 유용한 중간체를 제공한다.

<17> 일 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 로바스타틴 아마이드의 제조 방법에 관한 것으로,

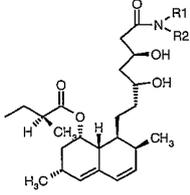
- <18> (a) (i) 하기 화학식 II의 로바스타틴,
- <19> (ii) 하기 화학식 VII의 로바스타틴 산,
- <20> (iii) 화학식 II의 로바스타틴의 염,
- <21> (iv) 화학식 VII의 로바스타틴 산의 염, 및
- <22> (v) 이의 혼합물

<23> 로 이루어진 군으로부터 선택된 로바스타틴 화합물을 비활성 유기 용매 및 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민과 배합하여 제1 반응 혼합물을 얻는 단계; 및

<24> (b) 상기 제1 반응 혼합물을, 로바스타틴 화합물을 실질적으로 모두 화학식 III의 로바스타틴 아미드로 전환하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 유지함으로써 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 포함하는 제2 반응 혼합물을 얻는 단계

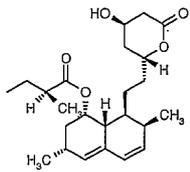
<25> 를 포함한다.

<26> 화학식 III



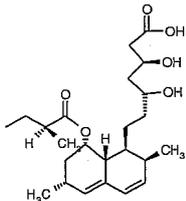
<27>

<28> 화학식 II



<29>

<30> 화학식 VII



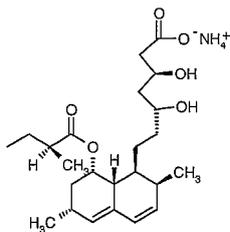
<31>

<32> 이러한 방법에서, 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 1.5 이하이고,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 수소, 직쇄 또는 분지쇄  $\text{C}_{2-8}$  알킬, 아릴, 아릴알킬 및  $\text{C}_{3-8}$  시클로알킬 기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 헤테로원자를 임의로 함유하는 고리를 함께 형성한다.

<33> 상기 시간은 예를 들어, 약 3 시간~약 5 시간일 수 있고, 상기 온도는 약  $60^\circ\text{C}$ ~약  $120^\circ\text{C}$ 일 수 있다. 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민은 예를 들어, n-부틸아민, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 모폴린, 벤질아민 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 예컨대 시클로헥실아민, 벤질아민 또는 이의 혼합물일 수 있다. 소정의 구체예에서, 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 1.2 이하이거나, 또는 약 1~약 1.2이다.

<34> 로바스타틴 화합물은 예를 들어 하기 화학식 VIII의 암모늄염일 수 있다.

<35> 화학식 VIII

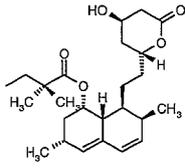


<36>

<37> 소정의 구체예에서, 상기 방법은

<38> (c) 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 하기 화학식 I의 심바스타틴으로 전환하는 단계를 더 포함할 수 있다.

<39> 화학식 I



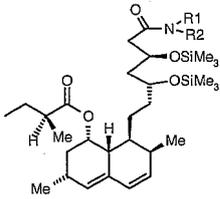
<40>

<41> 소정의 구체예에서, 상기 방법은

<42> (c) 화학식 III의 로바스타틴 아미드, 실릴화 촉매 및 헥사메틸디실라잔(HMDS)을 배합하여 제3 반응 혼합물을 얻는 단계; 및

<43> (d) 상기 제3 반응 혼합물을, 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 실질적으로 모두 하기 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체로 전환하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 유지함으로써 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체를 포함하는 제2 반응 혼합물을 얻는 단계를 더 포함할 수 있다;

<44> 화학식 IV



<45>

<46> (식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 앞서 정의한 바와 같음).

<47> 소정의 구체예에서, 단계 (b)의 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 포함하는 제2 반응 혼합물을 실릴화 촉매 및 HMDS와 직접 배합한다. 이러한 방법에서, 단계 (b)의 시간은 예를 들어, 약 3 시간~약 5 시간이고, 단계 (d)의 시간은 약 0.5 시간~약 10 시간이고, 단계 (b)의 온도는 약 60℃~약 120℃이고, 단계 (d)의 온도는 약 0℃~약 40℃이다. 상기 실릴화 촉매 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 예를 들어, 약 0.0001~약 0.05일 수 있다. 상기 실릴화 촉매는 예를 들어, 실릴할라이드 또는 요오드일 수 있고, 실릴할라이드 또는 요오드 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 예를 들어, 약 0.02(실릴할라이드의 경우) 또는 약 0.004(요오드의 경우)일 수 있다. 상기 HMDS 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 예를 들어, 약 1~약 1.7일 수 있다. 소정의 구체예에서, 이 방법은

<48> (e) 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체를 비양성자성 유기 용매와 배합하여 제4 반응 혼합물을 얻는 단계;

<49> (f) 상기 제4 반응 혼합물을 약 -10℃~약 -80℃의 온도에서 강염기와 배합하여 제5 반응 혼합물을 얻는 단계;

<50> (g) 상기 제5 반응 혼합물을 약 0℃~약 -40℃의 온도에서 약 1 시간 이상(예를 들어, 약 1 시간~5 시간)의 시간 동안 유지하여 제6 반응 혼합물을 얻는 단계;

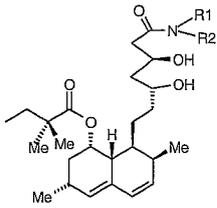
<51> (h) 상기 제6 반응 혼합물을 약 0℃~약 -60℃의 온도에서 메틸화제와 배합하여 제7 반응 혼합물을 얻는 단계;

<52> (i) 상기 제7 반응 혼합물을 약 -20℃~약 -40℃의 온도에서 약 0.5 시간 이상(예를 들어, 약 0.5 시간~3 시간)의 시간 동안 유지하여 제8 반응 혼합물을 얻는 단계;

<53> (j) 상기 제8 반응 혼합물을 약 0℃~약 -20℃의 온도에서 퀘칭하는 단계; 및 경우에 따라,

<54> (k) 하기 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아미드 유도체를 회수하는 단계를 포함할 수 있다;

<55> 화학식 V



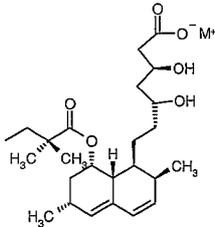
<56>  
 <57> (식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 화학식 III에서 정의한 바와 같음).

<58> 일 구체예에서, 상기 방법은

<59> (l) 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체, 수산화성 유기 용매 및 알칼리 염기의 수용액을 배합하여 제9 반응 혼합물을 얻는 단계; 및

<60> (m) 상기 제9 반응 혼합물을 약 50℃~약 100℃의 온도에서 약 2 시간 이상(예를 들어, 약 2 시간~8 시간)의 시간 동안 유지하여 하기 화학식 IX의 알칼리염을 얻는 단계를 더 포함한다:

<61> 화학식 IX

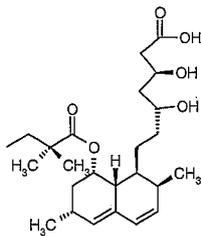


<62>  
 <63> (식 중, M은 알칼리 금속 원자임).

<64> 일 구체예에서, 상기 방법은

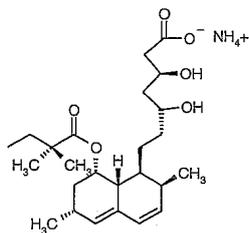
<65> (n) 화학식 IX의 알칼리염을 하기 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산으로 전환하는 단계를 더 포함한다.

<66> 화학식 X



<67>  
 <68> 일단 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산을 얻으면, 그것을 예를 들어 하기 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염으로 추가 전환할 수 있고, 그 다음 회수한다.

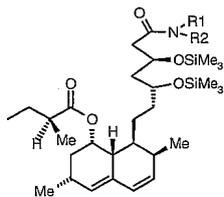
<69> 화학식 VI



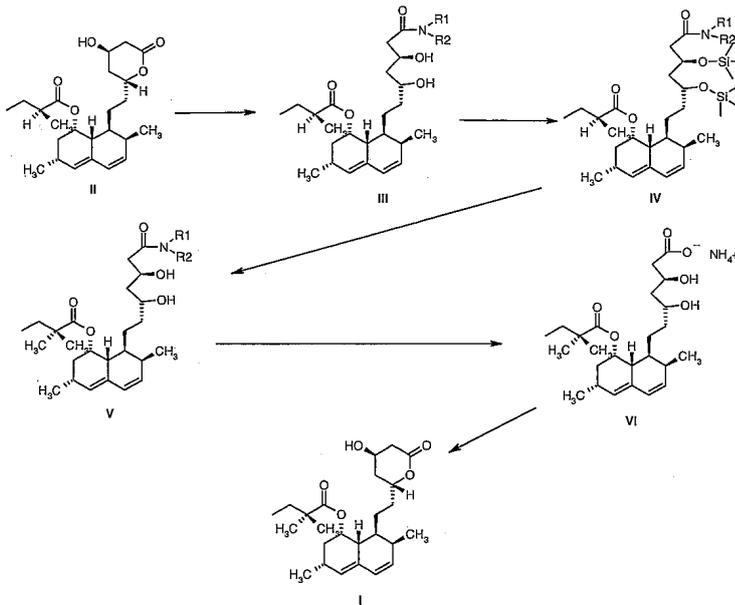
<70>

- <71> 다양한 구체예에서, 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염을 화학식 I의 심바스타틴으로 전환할 수 있다.
- <72> 소정의 구체예는 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체를 제조하는 방법에 관한 것으로,
- <73> (a) 화학식 III의 로바스타틴 아마이드, 실릴화 촉매 및 헥사메틸디실라잔 (HMDS)을 배합하여 제1 반응 혼합물을 얻는 단계; 및
- <74> (b) 상기 제1 반응 혼합물을, 화학식 III의 로바스타틴 아마이드를 실질적으로 모두 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체로 전환하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 유지함으로써 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체를 포함하는 제2 반응 혼합물을 얻는 단계를 포함한다.
- <75> 상기 시간은 예를 들어 약 0.5 시간~약 10 시간일 수 있고, 상기 온도는 약 0℃~약 40℃일 수 있다. 상기 실릴화 촉매는 예를 들어, 실릴할라이드, 분자 할로젠, 무기 염, 유기 염, 전이 금속 포스폰산 유도체, 사카린 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 예를 들어, 실릴할라이드, 분자 할로젠, 사카린 또는 이의 혼합물일 수 있고, 예를 들어, 요오드하트리메틸실릴, 요오드 또는 이의 혼합물이다.
- <76> 상기 실릴화 촉매 대 화학식 III의 로바스타틴 아마이드의 몰 비는 예를 들어 약 0.0001~약 0.06일 수 있다. 상기 실릴화 촉매는 예를 들어 실릴할라이드일 수 있고, 실릴할라이드 대 화학식 III의 로바스타틴 아마이드의 몰 비는 약 0.02~약 0.025일 수 있다. 상기 실릴화 촉매는 예를 들어 요오드일 수 있고, 상기 요오드 대 화학식 III의 로바스타틴 아마이드의 몰 비는 약 0.004~약 0.005일 수 있다. HMDS 대 화학식 III의 로바스타틴 아마이드의 몰 비는 예를 들어, 약 1~약 2일 수 있다.
- <77> 필요한 경우, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체를 임의의 적절한 방법을 이용하여 화학식 I의 심바스타틴으로 전환할 수 있다.
- <78> 소정의 구체예는 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체를 제조하는 방법에 관한 것으로,
- <79> (a) 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체, 비양성자성 유기 용매, 아민 유도체를 배합하여 제3 반응 혼합물을 얻는 단계;
- <80> (b) 상기 제3 반응 혼합물과 강염기를 약 -10℃~약 -80℃의 온도에서 배합하여 제4 반응 혼합물을 얻는 단계;
- <81> (c) 상기 제4 반응 혼합물을 약 0℃~약 -40℃의 온도에서 약 1 시간 이상(예를 들어, 약 1 시간~5 시간)의 시간 동안 유지하여 제5 반응 혼합물을 얻는 단계;
- <82> (d) 상기 제5 반응 혼합물을 약 0℃~약 -60℃의 온도에서 메틸화제와 배합하여 제6 반응 혼합물을 얻는 단계;
- <83> (e) 상기 제6 반응 혼합물을 약 -20℃~약 -40℃의 온도에서 약 0.5 시간 이상(예를 들어, 약 0.5 시간~3 시간)의 시간 동안 유지하여 제7 반응 혼합물을 얻는 단계; 및
- <84> (f) 상기 제7 반응 혼합물을 약 0℃~약 -20℃의 온도에서 켄칭하여 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체를 얻는 단계를 포함할 수 있다.
- <85> 바람직하게는, 상기 방법은 또한
- <86> (g) 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체를 회수하는 단계를 포함한다.
- <87> 임의의 적당한 메틸화제를 사용할 수 있다. 메틸화제의 예는 메틸 할라이드(예를 들어, 요오드화메틸 등), 황산 메틸 및 이의 혼합물을 포함한다. 상기 제7 반응 혼합물은 예를 들어 물을 사용하여 켄칭할 수 있다. 필요한 경우, 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체를 화학식 I의 심바스타틴으로 전환할 수 있다.
- <88> 소정의 구체예에서, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체는:
- <89> (aa) 화학식 III의 로바스타틴 아마이드, 실릴화 촉매 및 헥사메틸디실라잔(HMDS)을 배합하여 제1 반응 혼합물을 얻는 단계; 및
- <90> (bb) 상기 제1 반응 혼합물을, 화학식 III의 로바스타틴 아마이드를 실질적으로 모두 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체로 전환하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 유지함으로써 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체를 포함하는 제2 반응 혼합물을 얻는 단계
- <91> 를 포함하는 방법에 의해 제조된다.
- <92> 상기 시간은 예를 들어, 약 0.5 시간~10 시간일 수 있고, 상기 온도는 약 0℃~약 40℃일 수 있다.

- <93> 필요한 경우, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체를 포함하는 제2 반응 혼합물을 비양성자성 유기 용매 및 아마이드 유도체와 직접 배합할 수 있다.
- <94> 상기 방법은:
- <95> (h) 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체, 수산화성 유기 용매 및 알칼리 염기의 수용액을 배합하여 제8 반응 혼합물을 얻는 단계;
- <96> (i) 상기 제8 반응 혼합물을 약 50°C~약 100°C의 온도에서 약 2 시간 이상(예를 들어, 약 2 시간~8 시간)의 시간 동안 유지하여 화학식 IX의 알칼리염을 얻는 단계;
- <97> (j) 화학식 IX의 알칼리염을 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산으로 전환하는 단계; 및
- <98> (k) 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산을 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염으로 전환하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- <99> 상기 방법은 또한
- <100> (l) 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염을 회수하는 단계를 포함할 수 있다.
- <101> 상기 알칼리 염기는 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 이의 혼합물일 수 있다.
- <102> 본 발명은 또한 심바스타틴의 제조에서 합성 중간체로서 유용한 소정의 신규 화합물에 관한 것이다. 예를 들어, 그러한 화합물은 하기 화학식 IV-a의 화합물을 포함한다:
- <103> 화학식 IV-a



- <104>
- <105> (식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나는 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나는 벤질 라디칼 및 시클로헥실 라디칼로 이루어진 군으로부터 선택되고; 예를 들어, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나는 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나는 벤질 라디칼이거나, 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나는 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나는 시클로헥실 라디칼임).
- <106> 본 발명의 소정의 구체예는 또한 화학식 I의 심바스타틴을 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은
- <107> (a) 화학식 IV-a의 화합물을 제조하는 단계; 및
- <108> (b) 화학식 IV-a의 화합물을 화학식 I의 심바스타틴으로 전환하는 단계를 포함한다.
- <109> **발명의 상세한 설명**
- <110> 본원에 사용된 바와 같이, 어구 특정 출발 물질을 "실질적으로 모두 또 다른 화합물로 전환하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안"은 출발 물질의 약 80% 이상, 바람직하게는 약 85% 이상, 더욱 바람직하게는 약 90% 이상, 더 더욱 바람직하게는 약 95% 이상을 또 다른 화합물로 전환하는 것을 의미한다.
- <111> 일 구체예에서, 본 발명은 하기의 반응식에 따른 로바스타틴(II)으로부터 심바스타틴(I)의 합성에 관한 것이다 (본 발명은 또한 이 반응식에 포함된 각각의 단계 및 화합물에 관한 것임이 자명함).



<112>

<113> 바람직한 구체예에서, 이 방법은 고수율 및 고순도로 심바스타틴을 상업적 규모로 생산하기 위한 단순하고 경제적인 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 상기 방법 중 처음 4 단계는 "원 팻(one-pot)" 공정으로 통합시킬 수 있고, 이때 심바스타틴 암모늄염(VI)이 1차 단리 중간체이다.

<114> 로바스타틴의 아미드화

<115> 로바스타틴의 아미드화는 로바스타틴 화합물, 비활성 유기 용매 및 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민을 배합하여 제1 반응 혼합물을 얻고, 그 다음 로바스타틴 화합물을 실질적으로 모두 화학식 III의 로바스타틴 화합물로 전환하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 상기 제1 반응 혼합물을 유지함으로써 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 포함하는 제2 반응 혼합물로 전환하는 단계를 포함한다.

<116> 예를 들어, 상기 온도는 약  $60^\circ\text{C}$ ~약  $120^\circ\text{C}$ 일 수 있고, 상기 시간은 약 3 시간 이상(바람직하게는 약 3 시간~5 시간)일 수 있다. 소정의 구체예에서, 상기 온도는 약  $80^\circ\text{C}$ ~약  $110^\circ\text{C}$ , 더욱 바람직하게는 약  $80^\circ\text{C}$ ~약  $90^\circ\text{C}$ 이다.

<117> 바람직하게는, 부산물인 물을 제거하는 데 딘-스탁(Dean-Stark) 장치를 이용한다.

<118> 상기 로바스타틴 화합물은

<119> (i) 하기 화학식 II의 로바스타틴,

<120> (ii) 하기 화학식 VII의 로바스타틴 산,

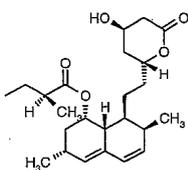
<121> (iii) 화학식 II의 로바스타틴의 염,

<122> (iv) 화학식 VII의 로바스타틴 산의 염(예를 들어, 하기 화학식 VIII의 암모늄염), 및

<123> (v) 이의 혼합물

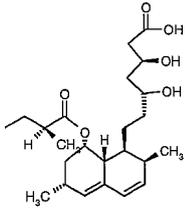
<124> 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

<125> 화학식 II



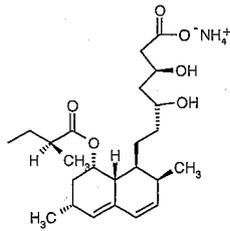
<126>

<127> 화학식 VII



<128>

<129> 화학식 VIII



<130>

<131> 아마이드화 반응에서, 바람직하게는 비활성 유기 용매는 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 테트라히드로퓨란(THF) 또는 이의 혼합물이다. 더욱 바람직하게는, 상기 비활성 유기 용매는 톨루엔이다.

<132>  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$  기는 수소, 직쇄 또는 분지쇄  $\text{C}_{2-8}$  알킬, 아릴, 아릴알킬 및  $\text{C}_{3-8}$  시클로알킬 기로부터의 각각의 예에서 독립적으로 선택되거나, 또는 O, S 또는 N 등의 헤테로원자를 임의로 함유하는 고리를 함께 형성한다.

<133> "아릴", "아릴기" 또는 "Ar"은 단일 고리(예컨대, 페닐) 또는 다중 축합 고리(예컨대, 나프틸 또는 안트릴)를 가지며 탄소 원자 수가 6 내지 14인 불포화 방향족 탄소환기를 의미하는 것으로, 상기 축합 고리는 방향족이거나 부착 지점이 방향족 고리 원자를 통과한다면 방향족이 아닐 수 있다(예컨대, 2-벤즈옥사졸린온, 2H-1,4-벤즈옥사진-3(4H)-온-7일 등). 바람직하게는, 아릴은 페닐, 나프틸 또는 5,6,7,8-테트라히드로나프트-2-일이다. 아릴은 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 치환체는, 예를 들어 알킬기, 알케닐기, 환형 알킬기, 아랄킬기, 환형 알케닐기, 시아노기, 아릴기, 알콕시기, 아릴옥시기, 알킬티오기, 아릴티오기, 알킬설포닐기, 또는 아릴설포닐기일 수 있다.

<134> "아릴알킬"은 바람직하게는 탄소 원자 수가 1 내지 10, 더욱 바람직하게는 탄소 원자 수가 1 내지 6인 선형 또는 분지쇄 알킬기와 같은 1 이상의 알킬 치환체를 가진 아릴기를 의미한다. 상기 치환체는 메틸, t-부틸, n-헵틸, 옥틸 등의 기를 예로 들 수 있다.

<135> 바람직하게는, 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민은 n-부틸아민, 디에틸아민, 시클로헥실아민, 모폴린, 벤질아민 또는 이의 혼합물이다. 더욱 바람직하게는, 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민은 시클로헥실아민, 벤질아민 또는 이의 혼합물이다. 실제로, 본 발명자들은 놀랍게도 비교적 큰 작용기, 즉 시클로헥실기 및 벤질기를 가진 아민을 사용하는 경우 아마이드화 반응이 잘 일어난다는 것을 발견하였다.

<136> 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 1.5 이하, 더욱 바람직하게는 약 1.2 이하이고, 예를 들어 약 1~약 1.2 또는 약 1~약 1.5의 몰 비이다. 실제로, 아민을 사용하지 않거나 약간 과량으로 사용하는 것이 좋은데, 이것은 예를 들어 증류, 불순물 형성을 초래할 수 있는 시간 소모 작업에 의해 먼저 과량의 아민을 제거할 필요없이 실릴화 반응을 수행할 수 있기 때문이다.

<137> 바람직하게는, 화학식 II의 로바스타틴 및 화학식  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ 의 아민은 시중에서 입수가 가능하다. 바람직하게는, 상기 로바스타틴 화합물은 화학식 VIII의 암모늄염이다.

<138> 바람직하게는, 화학식 III의 로바스타틴 아마이드는 적절한 방법, 예컨대, 반응식 중 실릴화, 메틸화, 탈보호 및/또는 락톤화 반응에 의해 화학식 I의 심바스타틴으로 전환된다.

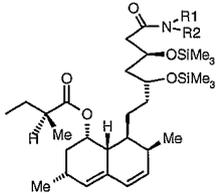
<139> 실릴화 반응

<140> 실릴화 반응에서, 화학식 III의 로바스타틴 아미드 중 알코올 기는 보호된다. 바람직한 구체예에서, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체가 제조된다. 상기 실릴화 반응은:

<141> (a) 화학식 III의 로바스타틴 아미드, 실릴화 촉매 및 헥사메틸디실라잔(HMDS)을 배합하여 반응 혼합물을 얻는 단계; 및

<142> (b) 상기 반응 혼합물을, 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 실질적으로 모두 하기 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드로 전환하기에 충분한 온도에서 충분한 시간 동안 유지하는 단계에 의해 수행된다:

<143> 화학식 IV



<144>

<145> (식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 화학식 III에서 정의한 바와 같음).

<146> 예를 들어, 상기 온도는 약 0°C~약 40°C(바람직하게는 대략 실온 내지 약 40°C)일 수 있고, 시간은 약 0.5 시간 이상(바람직하게는 약 0.5 시간~10 시간, 더욱 바람직하게는 약 1 시간~4 시간)일 수 있다.

<147> 바람직하게는, 상기 실릴화 촉매는 실릴할라이드, 분자 할로젠, 무기 염, 유기 염, 전이 금속 포스폰산 유도체, 사카린 또는 이의 혼합물이다. 바람직하게는, 상기 실릴할라이드는 요오드화트리메틸실릴, 브롬화트리메틸실릴, 염화트리메틸실릴 또는 이의 혼합물이고, 더욱 바람직하게는, 요오드화트리메틸실릴이다. 바람직하게는, 상기 분자 할로젠은 요오드, 브롬 또는 이의 혼합물이고, 더욱 바람직하게는, 요오드이다. 바람직하게는, 상기 무기 염은 염화 아연, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 리튬 퍼클로레이트, 구리 트리플레이트 또는 이의 혼합물이다. 바람직한 전이 금속 포스폰산 유도체는 포스포노몰리브덴산, 텅스텐노포스폰산 및 이의 혼합물을 포함한다. 더욱 바람직한 실릴화 촉매는 요오드, 요오드화트리메틸실릴, 사카린 및 이의 혼합물이다. 가장 바람직한 실릴화 촉매는 요오드이다. 놀랍게도, 본 발명자들은 실릴화 촉매가 반응 속도를 향상시킬 뿐 아니라 필요한 출발 물질의 양을 감소시킨다는 것을 발견했으며, 이는 예기치 않은 이점이다.

<148> 바람직하게는, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체는 이어서 적절한 방법, 예컨대 상기 반응식 중 메틸화, 탈보호 및/또는 락톤화 단계에 의해 화학식 I의 심바스타틴으로 전환된다.

<149> 바람직하게는, 실릴화 촉매 대 화학식 III의 로바스타틴 아미드의 몰 비는 약 0.0001~약 0.06이다. 더욱 바람직하게는, 상기 실릴화 촉매는 실릴할라이드이고 실릴할라이드 대 화학식 III의 로바스타틴 아미드의 몰 비는 약 0.02~약 0.025이거나, 또는 상기 실릴화 촉매는 요오드이고 요오드 대 화학식 III의 로바스타틴 아미드의 몰 비는 약 0.004~약 0.005이다. 바람직하게는, HMDS 대 화학식 III의 로바스타틴 아미드의 몰 비는 약 1~약 2이다. 따라서, 바람직한 구체예에서, 본 발명의 실릴화 반응은 HMDS를 사용하지 않거나 약간 과량 사용하여 수행된다. 이것은 예를 들어, 1) HMDS가 암모니아로 분해될 수 있고; 2) 과량의 HMDS를 단리 단계에 의해 제거할 필요가 없고; 3) 과량의 HMDS를 제거하는 단리 단계는 트리메틸실릴 보호기를 물에 노출시키며, 이로써 보호기가 제거될 수 있고 또한 메틸화 단계에서 불충분한 전환을 초래할 수 있기 때문에 이롭다.

<150> 바람직하게는, 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 아미드화 반응, 예컨대, 전술한 아미드화 반응에 의해 제조한다. 더욱 바람직하게는, 화학식 III의 로바스타틴을 전술한 아미드화 반응에 의해 제조하고, 아미드화 반응 생성물(즉, 화학식 III의 로바스타틴 아미드)을 포함하는 반응 혼합물을 실릴화 촉매 및 HMDS와 직접 배합한다. 즉, 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 포함하는 반응 혼합물로부터 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 회수 또는 정제하지 않고, 화학식 III의 로바스타틴 아미드를 포함하는 반응 혼합물을 실릴화 촉매 및 HMDS와 배합한다.

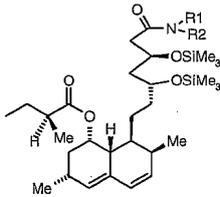
<151> 이 바람직한 구체예에서, 바람직하게는, 실릴화 촉매 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 0.0001~약 0.05이며, 촉매에 따라 다르다. 더욱 바람직하게는, 실릴할라이드가 실릴화 촉매이고 실릴 할라이드 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 0.02이다. 더욱 바람직하게는, 요오드가 실릴화 촉매이고 요오드 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는

약 0.004이다.

<152> 바람직하게는, HMDS 대 로바스타틴 화합물의 몰 비는 약 1~약 1.7이고, 더욱 바람직하게는, 약 1~약 1.2이다.

<153> 다른 일 측면에서, 본 발명은 2개의 신규 화합물: N-시클로헥실-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-헥사히드로-2(S),6(R)-디메틸-8(S)-[[2(S)-메틸부타노일]옥시]-1(S)-나프틸]-3(R),5(R)-비스(트리메틸실릴옥시)헵탄아미드; 및 N-벤질-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-헥사히드로-2(S),6(R)-디메틸-8(S)-[[2(S)-메틸부타노일]옥시]-1(S)-나프틸]-3(R),5(R)-비스(트리메틸실릴옥시)헵탄아미드에 관한 것이다. 이들 화합물은 하기 화학식 IV-a에 포함된다:

<154> 화학식 IV-a



<155>

<156> (식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나는 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나는 벤질 라디칼 또는 시클로헥실 라디칼임).

<157> 화학식 IV-a(식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나는 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나는 시클로헥실 라디칼임)의 화합물은 약 0.05, 0.73, 0.76, 0.93, 0.97, 1.01-1.09, 1.13, 1.20-1.31, 1.38-1.59, 1.72-1.81, 1.85, 2.05, 2.10, 2.19, 2.25, 2.31, 3.49, 3.63, 4.09, 5.15, 5.37, 5.65, 5.85 및 6.07 ppm에서 수소 화학적 변위를 가지는 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼, 및 약 648.44(MH<sup>+</sup>)에서 피크를 갖는 MS(ESI) 스펙트럼을 특징으로 할 수 있다.

<158> 한편, 화학식 IV-a(식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 하나는 H이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 다른 하나는 벤질 라디칼임)의 화합물은 약 0.06, 0.11, 0.84, 0.86, 1.05, 1.07, 1.12, 1.14, 1.33, 1.39, 1.52, 1.62-1.64, 1.89, 1.96, 2.19-2.45, 3.58, 4.16, 4.41, 5.31, 5.48, 5.76, 5.95, 6.60 및 7.18-7.33 ppm에서 수소 화학적 변위를 가지는 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼; 및 약 656.42(MH<sup>+</sup>)에서 피크를 갖는 MS(ESI) 스펙트럼을 특징으로 할 수 있다.

<159> 화학식 IV-a의 화합물은 적절한 방법, 예컨대, 전술한 아마이드화 반응 및 실릴화 반응에 의해 제조될 수 있다.

<160> 바람직하게는, 화학식 IV-a의 화합물은 적절한 방법, 예컨대 반응식 중 메틸화, 탈보호 및/또는 락톤화 단계에 의해 심바스타틴으로 전환된다.

<161> 메틸화 반응

<162> 일 구체예에서, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체에 영향을 미치는 메틸화 반응은:

<163> (a) 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아마이드 유도체를 비양성자성 유기 용매와 배합하여 제3 반응 혼합물을 얻는 단계;

<164> (b) 상기 제3 반응 혼합물과 강염기를 약 -10°C~약 -80°C의 온도에서 배합하여 제4 반응 혼합물을 얻는 단계;

<165> (c) 상기 제4 반응 혼합물을 약 0°C~약 -40°C의 온도에서 약 1 시간 이상(바람직하게는 약 1 시간~5 시간)의 시간 동안 유지하여 제5 반응 혼합물을 얻는 단계;

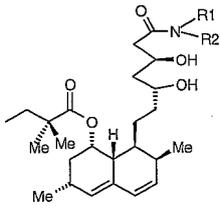
<166> (d) 상기 제5 반응 혼합물을 약 0°C~약 -60°C의 온도에서 메틸화제와 배합하여 제6 반응 혼합물을 얻는 단계;

<167> (e) 상기 제6 반응 혼합물을 약 -20°C~약 -40°C의 온도에서 약 0.5 시간 이상(바람직하게는 약 0.5 시간~3 시간)의 시간 동안 유지하여 제7 반응 혼합물을 얻는 단계;

<168> (f) 상기 제7 반응 혼합물을 약 0°C~약 -20°C의 온도에서 켄칭하는 단계; 및 경우에 따라,

<169> (g) 하기 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체를 회수하는 단계를 따라 수행할 수 있다:

<170> 화학식 V



<171>

<172> (식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 화학식 III에서 정의한 바와 같음).

<173> 바람직하게는, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체를 실릴화 반응에 따라 제조하고, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체를 포함하는 반응 혼합물을 비양성자성 유기 용매와 직접 배합한다. 즉, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체를 회수 또는 정제하지 않고, 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체를 포함하는 반응 혼합물을 비양성자성 유기 용매와 배합한다.

<174> 바람직하게는, 상기 비양성자성 용매는 방향족 탄화수소, 에테르 또는 이의 혼합물이다. 바람직하게는, 상기 방향족 탄화수소는 톨루엔이다. 바람직하게는, 상기 에테르는 테트라히드로푸란(THF), 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 디옥산 또는 이의 혼합물이다. 더욱 바람직하게는, 상기 에테르는 THF이다. 바람직한 혼합물은 톨루엔과 THF의 혼합물이다.

<175> 바람직하게는, 메틸화를 로바스타틴의 아미드화보다 먼저 진행하는 경우, 상기 메틸화 반응에서 사용된 강염기의 양은 강염기 대 로바스타틴 화합물의 몰 비가 약 3~약 6이 되는 만큼이다.

<176> 바람직하게는, 강염기는 시중에서 입수가 가능하다. 더욱 바람직하게는, 강염기는 알칼리 아미드이다. 바람직하게는, 상기 알칼리 아미드는 리튬 아미드, 소듐 아미드, 리튬 디에틸아미드, 리튬 N-이소프로필-N-시클로헥실아미드, 리튬 디이소프로필아미드(LDA), 리튬 피롤리디드 또는 이의 혼합물이다. 더욱 바람직하게는, 상기 염기는 LDA, 리튬 피롤리디드 또는 이의 혼합물이다.

<177> 특히 바람직한 구체예에서, 상기 강염기는 알킬리튬, 알칼리 수소화물 또는 이의 혼합물을, 이 구체예의 경우, 상기 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체 및 아민 유도체를 포함하는 제3 반응 혼합물에 첨가하여 계내에서 (in-situ) 제조한다. 바람직하게는, 알칼리 수소화물은 수소화나트륨, 수소화칼륨 또는 이의 혼합물이다. 바람직한 알킬리튬은 n-부틸리튬, n-헥실리튬 및 이의 혼합물을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 강염기를 제조하는 데 n-부틸리튬을 사용한다. 바람직하게는, 상기 아민 유도체는 피롤리딘이다. 따라서, 이 바람직한 구체예에 있어서, 후처리(work-up) 반응에서 강염기를 제조하고 그 다음에 그것을 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체와 배합하는 대신에, 알킬리튬, 알칼리 수소화물 또는 이의 혼합물을 화학식 IV의 비스(TMS)-로바스타틴 아미드 유도체에 직접 첨가한다.

<178> 바람직하게는, 단계 (b)의 온도는 약 -30℃~약 -60℃이고, 더욱 바람직하게는 약 -40℃~약 -60℃이다. 바람직하게는, 단계 (c)의 온도는 약 -30℃~약 -40℃이다.

<179> 바람직하게는, 메틸화제는 메틸 할라이드, 메틸 설페이트 또는 이의 혼합물이다. 바람직하게는, 상기 메틸 할라이드는 요오드화메틸, 브롬화메틸, 염화메틸 또는 이의 혼합물이다. 바람직한 메틸설페이트는 메틸 토실레이트, 메틸 메실레이트 또는 이의 혼합물이다. 더욱 바람직한 메틸화제는 요오드화메틸이다.

<180> 바람직하게는, 메틸화 반응을 전술한 아미드화 반응보다 먼저 진행한다. 이 바람직한 구체예에서, 바람직하게는, 사용된 메틸화제의 양은 메틸화제 대 로바스타틴 화합물의 몰 비가 약 1.5~약 3이 되는 만큼이다.

<181> 바람직하게는, 단계 (d)의 단계 온도는 약 -30℃~약 -50℃이다. 바람직하게는, 단계 (f)의 온도는 약 -10℃~약 -20℃이다.

<182> 바람직하게는, 단계 (f)에서, 제7 반응 혼합물을 켄칭하는 단계는 켄칭제로서 물의 사용을 포함한다. 바람직하게는, 물은 또한 실릴기를 제거하여 목적 생성물, 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아미드 유도체를 제조한다.

<183> 바람직하게는, 유기층을 산성화하고, 물로 세척하고 용매를 증발시킴으로써 단계 (g)에서 화학식 V의 심바스타

틴 디히드록시산 아마이드 유도체를 회수한다.

<184> 바람직하게는, 이어서 적절한 방법, 예컨대 반응식에 개시된 탈보호 및/또는 락톤화 단계에 의해 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체는 심바스타틴으로 전환된다.

<185> 탈보호 단계

<186> 소정의 구체예에서, 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체의 아민 보호기를 제거하여 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염을 제공할 수 있다. 예를 들어, 이러한 방법은:

<187> (a) 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체, 수산화성 유기 용매 및 알칼리 염기의 수용액을 배합하여 제1 반응 혼합물을 얻는 단계;

<188> (b) 상기 제1 반응 혼합물을 약 50°C~약 100°C의 온도(바람직하게는 약 75°C~80°C)에서 약 2 시간 이상(바람직하게는 약 2 시간~8 시간, 더욱 바람직하게는 4 시간~8 시간) 동안 유지하여 화학식 IX의 알칼리염을 포함하는 제2 반응 혼합물을 얻는 단계;

<189> (c) 화학식 IX의 알칼리염을 하기 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산으로 전환하는 단계; 및

<190> (d) 하기 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산을 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염으로 전환하는 단계를 포함할 수 있다.

<191> 바람직하게는, 상기 방법은 또한 (e) 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염을 회수하는 단계를 포함한다.

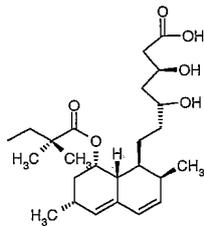
<192> 바람직하게는, 화학식 V의 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체는 앞서 설명한 방법에 따라 제조된다.

<193> 바람직하게는, 상기 수산화성 유기 용매는 C<sub>1-4</sub> 알코올, 케톤, 에테르 또는 이의 혼합물이다. 바람직한 C<sub>1-4</sub> 알코올은 메탄올, 에탄올 및 이의 혼합물이다. 더욱 바람직한 수산화성 유기 용매는 메탄올이다. 바람직하게는, 상기 케톤은 아세톤이다. 바람직한 에테르는 THF, 디옥산 및 이의 혼합물을 포함한다.

<194> 바람직하게는, 상기 알칼리 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 이의 혼합물이다.

<195> 예를 들어, 제2 반응 혼합물을 농축시키고, 그 다음 산을 첨가하여 유기층의 pH를 약 2~약 6, 바람직하게는 약 3~약 5의 범위로 조정함으로써, 화학식 IX의 알칼리염을 하기 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산으로 전환할 수 있다.

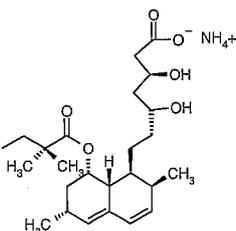
<196> 화학식 X



<197>

<198> 예를 들어, 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산에 수산화 암모늄을 첨가하여, 화학식 X의 심바스타틴 디히드록시산을 하기 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염으로 전환할 수 있다.

<199> 화학식 VI



<200>

<201> 냉각시켜 침전을 유도한 후에 여과하여 습윤 고체를 얻고 그 다음 세척하는 것과 같은 임의의 적절한 방법에 의해 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염을 회수할 수 있다.

<202> 락톤화 단계

<203> 소정의 구체예에서, 화학식 I의 심바스타틴으로의 화학식 VI의 심바스타틴 암모늄염의 락톤화는 예를 들어, 본원에 참고로 포함된 PCT 출원 번호 WO 2004/071456 A2에 개시된 바와 같이 열유도 락톤화 방법에 의해 수행할 수 있다.

<204> 예컨대, 방향족 탄화수소 및 C<sub>5-8</sub> 지방족 탄화수소의 혼합물로부터의 결정화에 관여하는 방법에 의해 화학식 I의 심바스타틴을 추가 정제할 수 있다.

**실시예**

<205> 개요

<206> 하기 실시예에서, HPLC 크로마토그래프 측정은 ZORBAX SB C18 4.6×75 mm, 3.5 μm, 또는 Hypersil ODS 100×4 mm 칼럼을 사용하여 AGILENT 1100 상에서 하였고, 후술하는 바와 같은 0.1% 인산 수용액(용리제 A)/아세트니트릴(용리제 B) 혼합물로, 검출 파장 240 nm, 유속 1.2mL/min 및 주입 부피 10 μl로 용리시켰다. 칼럼 온도는 25 °C이었고, 시료 온도는 5°C였다.

<207> HPLC에 하기의 구배 프로그램을 사용하였다:

시간 (분)	용리제 A (%)	용리제 B (%)
0.0	50.0	50.0
5.0	50.0	50.0
25.0	5.0	95.0
34.0	5.0	95.0
35.0	50.0	50.0
40.0	50.0	50.0

<209> 이러한 조건하에서 체류 시간은 하기와 같다:

	RT/분	RRT
심바스타틴 히드록시산	5.8	0.55
로바스타틴	8.3	0.78
심바스타틴	10.5	1.00
안히드로-심바스타틴	16.3	1.55
심바스타틴-이량체	27.3	2.59

<211> 실시예 1: 로바스타틴 시클로헥실아미드의 제조

<212> 로바스타틴(10.1 g, 25 mmol)을 시클로헥실아민(2.6 g, 3.0 ml, 26.3 mmol)과 톨루엔(25 ml)의 혼합물에 현탁시키고, 이 반응 혼합물을 80°C~90°C의 온도로 가열하여 용액을 얻었다. 이 용액을 이 온도에서 질소 분위기하에 5 시간 동안 교반하여 반응을 완결시키고 로바스타틴 시클로헥사미드를 포함하는 용액을 얻었다.

<213> 실시예 2: 비스(TMS)-로바스타틴 시클로헥실아미드의 제조

<214> 실시예 1에서 얻은 로바스타틴 시클로헥사미드를 포함하는 용액에 요오드화트리메틸실릴(100 mg, 0.5 mmol) 및 헥사메틸디실라잔(HMDS)(6.03 g, 7.8 ml, 37 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 30°C~40°C의 온도에서 4 시간 동안 교반하여 상기 반응을 완결시키고 비스(TMS)-로바스타틴 시클로헥사미드를 포함하는 반응 혼합물을 얻었다.

<215> 실시예 3: 비스(TMS)-로바스타틴 시클로헥실아미드의 메틸화

<216> 실시예 2에서 얻은 비스(TMS)-로바스타틴 시클로헥사미드를 포함하는 반응 혼합물을 THF(100 ml)로 희석시키고, -30°C~-40°C의 온도로 냉각시켰다. 질소 분위기하에 상기 온도에서 교반하면서 이 반응 혼합물에 리튬 디이소프로필아미드(60 ml 2 몰의 용액, 120 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 -30°C~-35°C에서 1.5 시간 동안 시효화 하였다. 그 다음 이 혼합물을 -50°C로 냉각시키고, 요오드화메틸(8.9 g, 3.8 ml, 62.5 mmol)을 첨가하였다(이후, 온도가 14°C로 증가함). 그 다음, 상기 반응 혼합물을 -30°C~-35°C의 온도에서 1 시간 동

안 교반하였다. 온도를 -10℃로 증가시키고, 상기 반응 혼합물을 이 온도에서 30 분간 교반한 다음 물(50 ml)을 첨가하였다. 물 다음에 톨루엔(50 ml)을 넣고, 유기층을 분리하였다. 이 유기층에 1 M 염산 용액(150 ml)을 넣어 혼합물을 얻고, 15 분간 교반하고 층을 다시 분리하였다. 수층 분리 후, 유기층을 물로 두 차례 세척하였다 (2 x 50 ml). 상기 유기층을 진공하에 농축시켜 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체를 함유하는 오일(약 14 g)을 수득하였다.

**<217> 실시예 4: 로바스타틴 벤질아미드의 제조**

**<218>** 벤질아민(2.94 g, 3 ml, 27.5 mmol)과 톨루엔(25 ml)의 혼합물에 로바스타틴(10.1 g, 25 mmol)을 현탁시키고, 생성된 혼합물을 80℃~90℃로 가열하여 용액을 얻었다. 이 용액을 이 온도에서 질소 분위기하에 4 시간 동안 교반하여 반응을 완결시키고 로바스타틴 벤질아미드를 포함하는 용액을 얻었다.

**<219> 실시예 5: 비스(TMS)-로바스타틴-벤질아미드의 제조**

**<220>** 실시예 4에서 얻은 로바스타틴 벤질아미드를 포함하는 반응 혼합물에 요오드(25 mg, 0.1 mmol) 및 헥사메틸디실라잔(HMDS)(6.03 g, 7.8 ml, 37 mmol)을 첨가하였다. 그 다음 이 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물에 TLC로 검출된 출발 물질이 없었다.

**<221> 실시예 6: 비스(TMS)-로바스타틴 벤질아미드의 메틸화**

**<222>** 실시예 5에서 얻은 반응 혼합물을 THF(50 ml) 및 톨루엔 (50 ml)으로 희석시키고, 질소 분위기하에 피롤리딘 (8.9 g, 10.3 ml; 125 mmol)을 첨가하여 혼합물을 얻었다. 그 다음 상기 혼합물을 -60℃로 냉각시켰다. 온도를 -50℃~-60℃에서 유지하면서 n-부틸 리튬(78 ml; 125 mmol)의 용액을 60분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 -30℃~약 -40℃의 온도에서 2 시간 동안 시효화 하였다. 그 다음 상기 혼합물을 -50℃~-60℃로 냉각시키고, 상기 온도에서 요오드화메틸(8.9 g, 3.8 ml; 62.5 mmol)을 약 10 분에 걸쳐 첨가하고, 그 다음 이 반응 혼합물을 -30℃~-35℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 온도를 -10℃로 증가시키고, 상기 반응 혼합물을 이 온도에서 30분간 교반한 후에 물(50 ml)을 첨가하여 2개의 층을 얻었다. 층 분리 후, 유기층에 1M 황산 용액(100 ml)을 넣고, 이 혼합물을 30 분간 교반하였다. 그 다음, 층을 다시 분리하였다. 수층 분리 후, 유기층을 물(50 ml)로 세척하고 진공하에 농축시켜 심바스타틴 디히드록시산 아마이드 유도체를 함유하는 오일(약 15 g)을 수득하였다.

**<223> 실시예 7: 가성 가수분해 및 암모늄염의 제조**

**<224>** 실시예 6의 오일을 메탄올(120 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 물(80 ml) 중 수산화나트륨(6.4 g, 160 mmol)을 첨가하고 환류 온도(75℃~80℃)에서 4 시간 동안 교반하였다. 그 다음 얻어진 용액을 진공하에 그것의 본래 부피의 대략 절반으로 농축시켰다. 이 농축 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 염산 수용액을 첨가하여 pH를 약 7로 조정하였다. 에틸 아세테이트(175 ml)를 넣고, pH를 3~5로 조정하였다. 그 다음, 수층을 분리하여 유기층을 메탄올 (50 ml)로 희석시키고, 암모니아 수용액(6 ml)을 첨가하여 pH를 9~11로 조정하였다.

**<225>** 이 염기성 혼합물을 냉장고에서 냉각시키고, 침전 물질을 수집하여, 에틸 아세테이트로 세척하고 건조시켜 HPLC에 의한 97% 면적의 순도로 심바스타틴 암모늄염(9.3 g, 출발 물질을 기준으로 82% 수율, 로바스타틴)을 수득하였다.

**<226> 실시예 8: 심바스타틴의 제조**

**<227>** 부틸히드록시톨루엔(BHT)(0.08 g)의 존재하에 톨루엔(300 ml) 중 심바스타틴 암모늄염(6.0 g)을 물 제거용 디스탁 응축기를 이용하여 질소 분위기하에 2 시간 동안 환류시켰다. 환류 후, 상기 반응 혼합물을 85℃~90℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 다음 이 반응 혼합물을 증발시켜 건조하여 고체 잔류물을 형성하였다.

**<228>** 그 다음 상기 고체 잔류물을 약 60℃에서 톨루엔(20 ml)에 용해시켰다. 이 용액을 숯(0.3 g)으로 처리하였다. 여과하여 숯을 제거하고, 그 용액을 톨루엔(4 ml)으로 세척하였다. 그 다음 질소 입구, 온도계, 적하 깔때기 및 환류 응축기가 구비된 4구 둥근 바닥 플라스크에 상기 용액을 충전시켰다. 이 용액을 약 60℃로 가열하고, 교반하면서 n-헥산(55 ml)을 1시간 동안 적하 방식으로 첨가하였다. 그 다음 상기 반응 혼합물을 1.5 시간 내에 0℃~5℃로 냉각시키고, 이 슬러리에 새로운 분량의 헥산(41 ml)을 1 시간에 걸쳐 첨가하였다. 그 다음 상기 슬러리를 이 온도에서 또 다른 시간 동안 교반하고, 생성물을 수집하고, BHT(부틸화 히드록시톨루엔)(0.007 g)을 함유하는 톨루엔(4 ml)과 헥산(16 ml)의 혼합물로 세척한 후 진공 오븐에서 48℃에서 건조시켜 98%(HPLC)의 순도로 심바스타틴(5.0 g, 출발 물질을 기준으로 90% 수율, 심바스타틴 암모늄염)을 수득하였다.

<229> **실시예 9: 로바스타틴 벤질아미드의 제조**

<230> 로바스타틴 암모늄염(11.0 g, 25 mmol)을 벤질아민(3.2 g, 3.3 ml, 30 mmol)과 톨루엔(30 ml)의 혼합물에 현탁시키고, 이 혼합물을 환류 온도로 가열하였다. 상기 혼합물을 환류 온도에서 딥-스탁 물 분리기를 사용하여 질소 분위기 하에 3 시간 동안 교반하고, 로바스타틴 벤질아미드의 형성을 완결하였다.

<231> 본 발명은 이의 특정 구체예와 관련하여 기술되었지만, 본 발명의 정신 및 범주로부터 벗어나지 않는 한 다양한 변화가 있을 수 있고 동등물이 치환될 수 있음은 당업자에게 자명한 것이다. 또한, 본 발명의 목적, 정신 및 범주에 대해, 특정한 상황, 물질, 합성물, 방법, 방법 단계 또는 단계를 개조하기 위한 많은 변형이 있을 수 있다. 모든 이러한 변형은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주한다.